

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tinjauan Umum Virgin Coconut Oil

2.1.1 *Virgin Coconut Oil* (VCO)

Virgin coconut oil (VCO) adalah minyak yang diperoleh dari kelapa yang segar. Proses ekstraksi melibatkan suhu ruang dan tidak melibatkan obat kimia. VCO adalah minyak makanan terlibat dalam proses rangkaian aktivitas biologi seperti antivirus dan antimikroba. Penemuan sekarang yakni VCO telah digunakan sebagai suplemen dalam banyak perawatan medis. Adanya kandungan VCO meliputi asam laurat, asam kaproat, asam kaprilat. Dan itu semua memiliki aktivitas antimikroba, antioksidan, antifungi, antibakteri dan penenang. Penambahan *Virgin coconut oil* juga tersusun oleh ikatan medium trigliserida, yang mungkin tidak membawa resiko yang sama seperti lemak jenuh yang lain (Abdul mutalib *et al*, 2015).

Virgin coconut oil (VCO) diperoleh dari minyak kelapa segar tanpa mengalami penyulingan. VCO merupakan lemak jenuh yang terdiri dari ikatan medium asam lemak dengan berbagai fungsi mencakup kesehatan, yang berkaitan dengan farmasi, kosmetik dan minyak untuk diet. pada dasarnya penggunaan kosmetik VCO ini telah dikabarkan untuk melembabkan kulit dan sangat berguna untuk diaplikasikan di kulit. Ikatan medium trigliserida dan monogliserida yang terkandung di dalam minyak berkontribusi sebagai antibakteri. Minyak tersebut unggul sebagai antioksidan karena terdapat kandungan gugus fenol (Samson *et al.*, 2016).

Pemanfaatan *Virgin Coconut Oil* (VCO) dalam sediaan semi padat dimungkinkan karena memiliki sejumlah sifat yang baik terhadap kulit yaitu bersifat emolien dan *moisturizer*. Hal ini membuat kulit menjadi lembut dan lembab sehingga dapat menurunkan tahanan difusinya (Agerro dan Verallo-Rowell, 2004). Asam-asam lemak rantai pendek dan sedang seperti asam laurat dan asam oleat mudah diserap melalui kulit sehingga dapat meningkatkan laju penetrasi zat aktif dari sediaan krim berbasis VCO (Lucida *et al.*, 2008).

2.1.2 Proses Pengolahan *Virgin Coconut Oil*

Proses pengolahan *Virgin Coconut Oil* dapat melalui proses kering segar dan proses basah segar. Proses kering segar adalah pemrosesan kelapa segar yang terdiri dari ekstraksi metode menggunakan tekanan oil rendah, metode ekstraksi dengan tekanan tinggi dan metode sentrifuse segar kering (Divina, 2011). Ekstraksi basah atau proses aqua adalah proses yang digunakan untuk ekstraksi minyak kelapa secara langsung dari susu kelapa. Metode ini mengeliminasi penggunaan pelarut (Marina *et al.*, 2009).

2.1.3 Zat yang Terkandung dalam VCO

Virgin coconut oil atau minyak kelapa murni mengandung asam lemak rantai sedang yang mudah dicerna dan dioksidasi oleh tubuh sehingga mencegah penimbunan didalam tubuh. Disamping itu ternyata kandungan antioksidan di dalam VCO pun sangat tinggi seperti tokoferol dan betakaroten. Antioksidan ini berfungsi untuk mencegah penuaan dini dan menjaga vitalitas tubuh (Setiaji dan Prayugo, 2006).

Komponen utama VCO adalah asam lemak jenuh sekitar 90 % dan asam lemak tak jenuh sekitar 10 %. Asam lemak jenuh VCO didominasi oleh asam laurat. VCO mengandung kurang lebih 53 % asam laurat dan sekitar 7 % asam kaprilat. Keduanya merupakan asam lemak rantai sedang yang biasa disebut *medium chain fatty acid* (MCFA). Sedangkan menurut price (2004) VCO mengandung 92 % lemak jenuh, 6 % lemak mono tidak jenuh dan 2 % lemak poli tidak jenuh (Wardani, 2007)

Kemurnian minyak kelapa seperti jernihnya air. Minyak kelapa ini telah diproduksi dan dijual dari abad 19 tahun yang lalu dan berwarna kuning. Derajat saturasi dan panjang ikatan rantai karbon dalam asam lemak yang ditentukan oleh kekayaan dalam minyak kelapa. Sehubungan dengan penggunaan dan efek pada manusia sehat. Karakteristik minyak kelapa ini dikombinasi oleh lemak dan minyak yang mengandung ikatan asam lemak dengan rantai karbon yang panjang berkisar 8-12. Rangkaian pembelajaran pada minyak kelapa mempunyai aktivitas sebagai antibiotik dan khasiat yang lain. Didalam saluran pencernaan ikatan asam lemak pada minyak kelapa dengan cepat diabsorpsi, dibawa oleh vena porta mencapai liver dan dioksidasi, maka dari itu memproduksi energi dengan cepat.

Ini membuat minyak kelapa dan turunannya cocok sebagai komponen untuk diet untuk pemulihan kesembuhan. Sekitar 64 % minyak kelapa terdiri dari ikatan medium asam lemak dengan asam lemak laurat (C_{12}), sekitar 45-56 % bergantung pada macam-macam kelapa. Minyak kelapa dalam bentuk cairan disimpan pada suhu 27°C atau lebih tinggi dan jika dalam bentuk padat disimpan pada suhu 22°C atau lebih rendah, ini sama dengan penyimpanan mentega (Divina, 2011).

Tabel 2.1 Kandungan Asam Lemak pada VCO (Divina, 2011).

Asam lemak	Virgin coconut oil
A. Saturated	
C4 :0	-
C6 :0 Caproic	0.5
C8 : 0 Caprylic	7.8
C10 :0 Caprylic	6.7
C12 :0 Lauric	47.5
C14 :0 Myristic	18.1
C16 :0 Palmitic	8.8
C18 :0 Stearic	2.6
C20 :0 Arachidic	0.10
B. Unsaturated	%
C16 :1 Palmitoleic	-
C18 :1 Oleic	6.2
C18 :2 Linoleic	1.6
C18 :3 Linolenic	-
Others	-
% Saturated	92.1
% Unsaturated	7.9

Secara teoritis, mekanisme *enhancer* VCO yang mengandung asam laurat adalah pada konsentrasi tinggi asam laurat dapat meningkatkan permeasi obat baik lipofilik dan hidrofilik dengan mengganggu antar struktur lipid lamella (Sight, *et al.*, 2011) dengan melepas ikatan antar *ceramide* menyebabkan turunnya viskositas membran (Kumar, *et al.*, 2011).

2.1.4 Sifat Fisika Kimia VCO

VCO merupakan hasil olahan kelapa yang bebas dari *transfatty acid* (TFA) atau asam lemak trans. Asam lemak ini dapat terjadi akibat proses hidrogenasi. Agar tidak mengalami proses hidrogenasi, maka ekstraksi minyak

kelapa ini dilakukan dengan proses dingin. Misalnya, secara fermentasi, pancingan, sentrifugasi, pemanasan terkendali, pengeringan parutan kelapa secara cepat dan lain-lain (Darmawuyono, 2006).

Minyak kelapa murni memiliki sifat kimia-fisika antara lain :

1. Penampakan : tidak berwarna, Kristal seperti jarum.
 2. Aroma : ada sedikit berbau asam ditambah *caramel*
 3. Kelarutan : tidak larut dalam air, tetapi larut dalam alkohol (1:1)
 4. Berat jenis : 0,883 pada suhu 20⁰C
 5. pH : tidak terukur karena tidak larut dalam air. Namun karena termasuk dalam senyawa asam maka dipastikan memiliki pH dibawah 7
 6. Persentase penguapan : tidak menguap pada suhu 21⁰C (0%)
 7. Titik cair : 20-25⁰C
 8. Titik didih : 225⁰C
 9. Kerapatan udara (udara = 1) : 6,91
 10. Tekanan uap (mmHg) : 1 pada suhu 121⁰C
 11. Kecepatan penguapan (asam butirat = 1) : tidak diketahui
- (Darmayuwono, 2006).

2.2 Tinjauan umum tentang *Candida albicans*

2.2.1 Taksonomi

Taksonomi candida menurut C. P. Robin Berkhout 923, sebagai berikut :

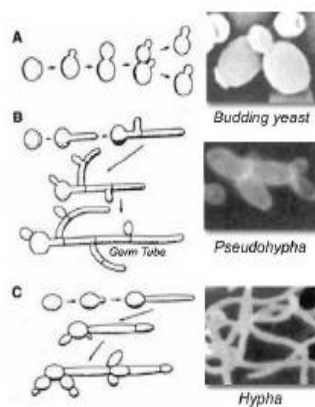
Kingdom	: Fungi
Phylum	: Ascomycota
Subphylum	: Sacharomycotina
Class	: Sacharomycetes
Ordo	: Sacharomycetales
Family	: Sacharomycetalaceae
Genus	: <i>Candida</i>
Spesies	: <i>Candida albicans</i>
Sinonim	: <i>Candida stellatoide</i> atau <i>Oidium albicans</i>

2.2.2 Morfologi *Candida albicans*

Candida secara morfologi mempunyai beberapa bentuk elemen yaitu sel ragi (blastopora/ *yeast*), hifa dan bentuk intermedia/ pseudohifa (Gambar 1). Sel ragi berbentuk bulat, lonjong atau bulat lonjong dengan ukuran 2-5 mikron x 3-6 mikron hingga 2-5,5 mikron x 5-28 mikron. *Candida* memperbanyak diri dengan membentuk tunas yang akan terus memanjang membentuk hifa semu. Pertumbuhan optimum terjadi pada pH antara 2,5-7,5 dan temperatur berkisar 20°C – 38°C. *Candida* merupakan jamur yang pertumbuhannya cepat yaitu sekitar 48-72 jam. Kemampuan *Candida* tumbuh pada suhu 37°C merupakan karakteristik penting untuk identifikasi. Spesies yang patogen akan tumbuh secara mudah pada suhu 25°C- 37°C, sedangkan spesies yang cenderung saprofit kemampuan tumbuhnya menurun pada temperatur yang semakin tinggi.

Candida dapat tumbuh pada suhu 37°C dalam kondisi aerob dan anaerob. *Candida* tumbuh baik pada media padat, tetapi kecepatan pertumbuhannya lebih tinggi pada media cair. Pertumbuhan juga lebih cepat pada kondisi asam dibandingkan dengan pH normal atau alkali.

Morfologi koloni *Candida* pada medium padat agar sabouraud dekstroza atau glucose-yeast extract- peptone water umumnya berbentuk bulat dengan ukuran (3,5-6) x (6-10) mikrometer dengan permukaan sedikit cembung, halus, licin, kadang sedikit berlipat terutama pada koloni yang sedikit berlipat terutama pada koloni yang telah tua. Besar kecilnya koloni dipengaruhi oleh umur biakan. Warna koloni *Candida* putih kekuningan dan berbau khas.



Gambar 1. Ilustrasi morfologi *Candida* .(a) bentuk khamir, (b) bentuk pseudohifa, (c) bentuk hifa (dikutip dari Hendriques)¹⁵

Gambar 2.1 Morfologi *Candida albicans* (komariah, 2012).

Identifikasi spesies dapat dilakukan secara makroskopik dan mikroskopik, secara makroskopik dapat dilakukan pada media chromogenik (CHROMagar). Pada medium ini spesies *Candida* akan membentuk warna koloni yang berbeda. *C.albicans* membentuk koloni berwarna hijau. Identifikasi spesies secara makroskopik morfologik dapat dilakukan dengan menanam jamur pada medium tertentu, seperti agar tepung jagung (*corn meal agar*), agar tajin (*rice-cream agar*) + tween 80. Pada medium itu *C. albicans* membentuk klamidospora terminal yaitu sel ragi berukuran besar berdinding tebal dan terletak diujung hifa. Pada medium yang mengandung protein, misalnya putih telur, serum atau plasma darah, pada suhu 37°C selama 1-2 jam terjadi pembentukan kecambah (germ tube) dari blastospora. Karakteristik pembentukan klamidospora dan germ tube dapat digunakan untuk membantu identifikasi. (Komariah, 2012).

2.3 Tinjauan Tentang Uji Aktivitas Antijamur

2.3.1 Tinjauan Uji Aktivitas Antijamur Menggunakan Metode Sumuran Dalam Media PDA

Media merupakan suatu bahan yang terdiri atas campuran nutrisi yang dipakai untuk menumbuhkan mikroorganisme baik dalam mengkultur bakteri, jamur, dan mikroorganisme lain (Benson 2002). Suatu media dapat

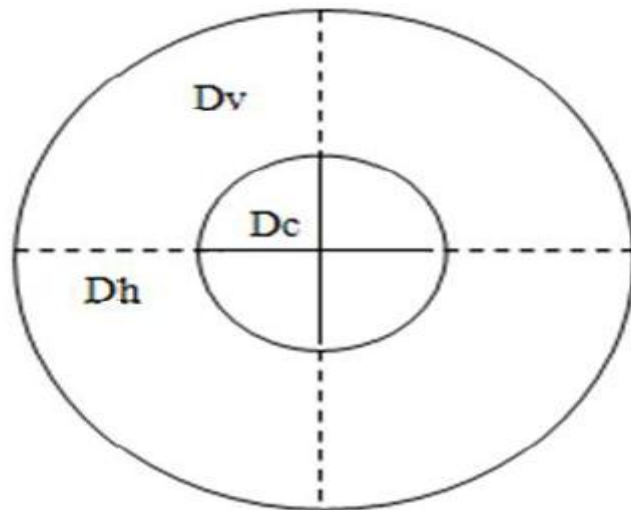
menumbuhkan mikroorganisme dengan baik diperlukan persyaratan antara lain : media diinkubasikan pada suhu tertentu, kelembaban harus cukup, pH sesuai, dan dengan kadar oksigen cukup baik, media pembenihan harus steril, media tidak mengandung zat-zat penghambat, dan media harus mengandung semua nutrisi yang mudah digunakan mikroorganisme (Radji, 2010). Nutrisi yang dibutuhkan mikroorganisme untuk pertumbuhan meliputi karbon, nitrogen, unsure ion logam seperti sulfur dan fosfor, unsure logam seperti Ca, Zn, Na, K, Cu, Mn, Mg dan Fe, vitamin, air dan energy (Cappucino, 2014). Media pertumbuhan dapat berupa media cair, media padat dan media semi padat (Benson, 2002).

Salah satu media yang cocok dan mendukung pertumbuhan jamur adalah PDA (potato dextrose agar) yang merupakan media terdiri atas dextrose, sari kentang dan agar. Media PDA mendukung pertumbuhan jamur karena dapat menghindari kontaminasi bakteri dengan keasaman pada media yang rendah (pH 4,5 sampai 5,6) sehingga menghambat pertumbuhan bakteri yang membutuhkan lingkungan yang netral pH 7,0 dan suhu optimum untuk pertumbuhan antara 25-30°C (Cappucino, 2014). Media PDA kini telah tersedia dalam bentuk instant yang harganya terhitung mahal yaitu Rp. 680.000 hingga Rp. 1.200.000 setiap 500 gram.

Diameter zona hambat dihitung dalam satuan millimeter (mm) menggunakan jangka sorong. Kemudian diameter zona hambat tersebut dikategorikan kekuatan daya antijamur berdasarkan penggolongan Davis dan Stout (1971), yaitu sebagai berikut :

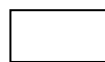
1. Diameter zona hambat diatas 20 mm artinya daya hambat sangat kuat
2. Diameter zona hambat 11-20 mm artinya daya hambat kuat
3. Diameter zona hambat 5-10 mm artinya daya hambat sedang
4. Diameter zona hambat 0-4 mm artinya daya hambat lemah
5. Diameter zona hambat diukur dengan rumus :
$$\frac{(Dv - Dc) + (Dh - Dc)}{2}$$

Cawan petri yang telah diinkubasi selama 24 jam pada suhu 37°C dalam incubator diambil lalu dilihat zona hambat yang terbentuk, kemudian zona hambat tersebut diukur menggunakan jangka sorong dalam satuan millimeter dan dimasukkan dalam table pengamatan.



Gambar 2.2 Luas Zona Hambat yang Terbentuk Menunjukkan Adanya Efek Antifungi dari Krim Ketokonazol (Kandoli dkk, 2016).

Keterangan :



: zona hambat

Dv : Diameter vertikal

Dh : Diameter horizontal

Dc : Diameter cakram

2.3.2 Uji Aktivitas Antijamur Menggunakan Metode Sumuran Dalam Media SDA

Media sabouroud digunakan sebagai isolasi, penanaman dan pemeliharaan jamur saprotifitik dan patogenik. SDA merupakan media standar yang digunakan untuk mendukung pertumbuhan jamur dan ragi. Media tersebut mengandung pepton sebagai sumber protein dan dextrose sebagai sumber karbohidrat untuk makanan jamur (Biomerieux, 2009). Kebanyakan jamur terdapat di alam dan tumbuh dengan mudah pada tempat sederhana yang mengandung nitrogen dan karbohidrat. SDA yang mengandung glukosa dan pepton termodifikasi (pH 7,0) sering digunakan karena tidak mendukung pertumbuhan bakteri (Jawetz et al., 2007). Media mengandung 2 % glukosa, 1 % neopepton, dan 2 % agar yang diatur hingga pH 7.0 (Murray et al., 2002).

Media yang digunakan dalam difusi sumuran atau cakram yakni *Mualler Hilton agar* + 2 % glukosa dan 0.5 µg metilen blue pH 7.2-7.4 tidak boleh disimpan pada tempat yang lembab. Penyimpanan cakram antifungi pada suhu 4°C di dalam lemari es (WHO, 2009).

Pembuatan suspensi jamur *Candida albicans* dengan cara diambil satu mata ose biakan jamur *Candida albicans* yang berumur 24 jam, kemudian dicampurkan ke dalam tabung reaksi yang berisi cairan NaCl 0,9 % sebanyak 10 mL. suspensi jamur dihomogenkan dengan dikocok selama lebih kurang 15 detik, lalu dituangkan ke dalam kuvet sebanyak 7 mL. kuvet dimasukkan ke dalam spektrofotometer untuk diukur kekeruhannya dengan panjang gelombang 530 nm dan angka absorbansi 0,5-0,6 yang berarti dengan standar Mc Farland 0,5 (1×10^6 - 5×10^6 sel/mL) (WHO, 2009).

Pengujian aktivitas antijamur dilakukan dengan menggunakan metode sumuran dengan diameter lubang 6 mm (Balouri, 2016). Setelah dilakukan pengukuran kekeruhan yang sesuai dengan standar, kemudian *candida albicans* diinokulasikan ke media SDA (*Sabouraud Dextrosa Agar*) dengan cara mencelupkan kapas lidi steril ke dalam inokulum. Kemudian ditiriskan dengan cara ujung kapas lidi ditekan dan diputar pada dinding dalam tabung untuk membuang kelebihan cairan. Inokulum dioles keseluruhan permukaan media sebanyak 3 kali dengan memutar cawan dengan sudut 60° untuk setiap pengolesan. Kemudian oleskan kapas lidi steril ke sekeliling pinggiran permukaan agar. Biarkan inokulum mengering selama beberapa menit pada suhu ruang cawan tertutup (WHO, 2009).

Media SDA yang telah diinokulasikan suspensi *C. albicans* dibiarkan selama 5-15 menit supaya suspensi jamur meresap ke dalam media. Selanjutnya dibuat lubang pada media SDA dengan diameter 6 mm menggunakan cork borer yang telah disterilkan. Pada lubang dimasukkan krim ketokonazol dengan fase minyak paraffin liquid sebagai kontrol negatif dan serbuk ketokonazol dengan paraffin liquid sebagai kontrol positif serta F1, F2, F3. Kemudian diinkubasi pada suhu 37°C selama 1x24 jam dan diukur zona bening yang terbentuk (Noviyanti dkk., 2016).

Ketokonazol adalah antijamur golongan imidazol, yang digunakan untuk mengobati infeksi secara topikal atau sistemik. Obat tersebut mengganggu sintesis ergosterol, yakni unsur pokok yang spesifik pada membrane sel jamur. Ketokonazol juga menghambat biosintesis trigliserida, fosfolipid dan aktivitas enzim oksidatif atau *peroxidativ*, menyebabkan konsentrasi hidrogen peroksida toksik pada intraseluler. Mekanisme ketokonazol dalam mengobati infeksi *Candida albicans* dengan cara menghambat transformasi blastospores dalam pembentukan misel. Ketokonazol bersifat lipofilik dan praktis tidak larut air. Meskipun kelarutan rendah dalam air bisa diperbaiki dengan zat pembawa. Kelarutan ditentukan berdasarkan sifat fisika kimia, yang mana meningkatkan absorpsi dan aktivitas dari obat (Winnicka *et al.*, 2012).

Mekanisme kerja ketokonazol terhadap *C. albicans* adalah menstimulasi fagositosis dan menghambat pertumbuhan filamentosa pada *C. albicans*. Sisi utama ketokonazol dapat menghambat system pernafasan pada *C. albicans* dengan cara menghambat aktivitas NADH oxidase pada tingkat mitokondria. Hal itu menyebabkan kerusakan membran secara langsung pada sel *C. albicans*. Diketahui bahwa ketokonazol sebagai agen standart antifungi masih diteliti dalam melawan antimikroba yang lain (Shino Beena *et al*, 2016). Ketokonazol jika dikonsumsi per oral penyerapannya bervariasi antar individu. Farmakokinetika dari obat ini menghasilkan kadar plasma yang cukup untuk menekan aktivitas berbagai jenis jamur. Penyerapannya melalui saluran cerna akan berkurang pada pasien dengan pH tinggi, pada pemberian bersama antagonis H₂ atau antasida. Pengaruh makanan tidak begitu nyata terhadap penyerapan ketokonazol (Neal J. Michael, 2007). Ketokonazol diabsorpsi dengan baik oleh saluran cerna meskipun tidak sempurna, 85-92 % obat terikat oleh plasma protein, dengan waktu paro \pm 3 jam. Ketokonazol secara oral digunakan untuk pengobatan mikosis sistemik dan mukokutan. Ketokonazol juga aktif pada penggunaan setempat untuk pengobatan dermatomikosis, infeksi tinea, dan kandidiasis kutan, dosis setempat : larutan atau krim 2 % 2 dd, 2-4 minggu (Bambang dan Siswandono 2008).

Pada penelitian Skiba menyebutkan bahwa dalam pelarut aqua, ada beberapa bagian obat terdegradasi oleh zat kimia. Pada umumnya degradasi obat

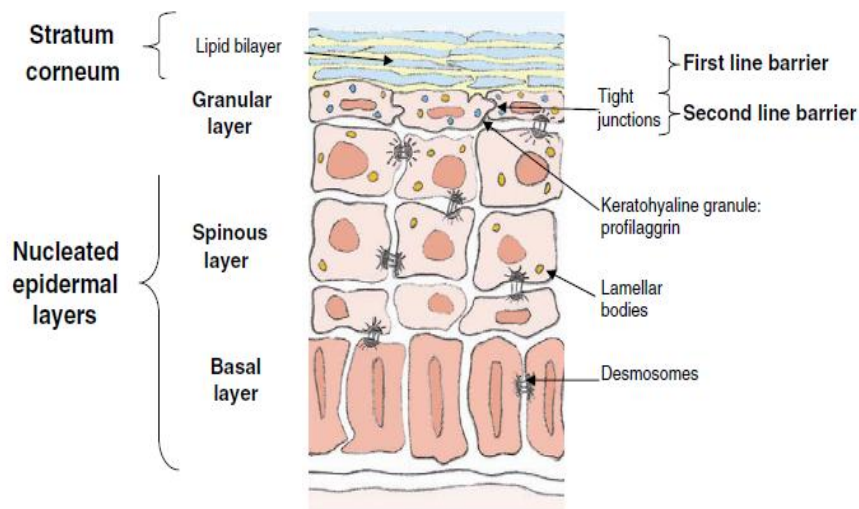
kimia memberikan konsekuensi hilangnya kekuatan zat aktif tersebut, bahayanya produk yang membentuk degradasi. (Lihat gambar struktur kimia ketokonazol 2.4) Ketokonazol lemah dalam keadaan basa dengan 2 pKa : 6.51 dan 2.94. Pada penelitian lain menyebutkan bahwa telah ditentukan stabilitas hidrolisis dalam 0.5 % ketokonazol mempunyai pH (1-9). Dalam pH <1 ketokonazol terdegradasi. Hal ini menunjukkan bahwa ketokonazol telah dipengaruhi oleh katalisis asam. Selain itu serangkaian fenomena degradasi dipengaruhi oleh suhu ruangan. Efek konsentrasi ketokonazol yang telah ada dalam penelitian lain stabil dalam PH 7. Yang telah dilihat berdasarkan *pseudo first order kinetics*, telah diamati berdasarkan tingkat degradasi (K_{obs}) dan energi aktivasi (E_a) pada suhu 25°C (Skiba M *et al.*, 2000).

2.5 Tinjauan Tentang Kulit

Kulit merupakan pembungkus yang elastis yang terletak paling luar yang melindungi tubuh dari pengaruh lingkungan hidup manusia dan merupakan bagian tubuh yang terberat dan terluas ukurannya, yaitu kira-kira 15 % dari berat tubuh dan luas kulit orang dewasa 1.5 m². Kulit sangat kompleks, elastis dan sensitif, serta sangat bervariasi pada keadaan iklim, umur, seks, ras dan juga tergantung pada lokasi tubuh serta memiliki variasi mengenai lembut, tipis, dan tebalnya. Rata-rata tebal kulit 1-2 meter. Paling tebal (6 mm) terdapat di telapak tangan dan kaki dan paling tipis (0.5 mm) terdapat di penis. Kulit merupakan organ yang vital dan essential serta merupakan cermin kesehatan dan kehidupan. Pembagian kulit secara garis besar tersusun atas tiga lapisan utama, yaitu (Djuanda, 2007) :

1. Epidermis
2. Dermis
3. Lapisan subkutis

2.5.1 Epidermis



Gambar 2.5 Struktur Epidermis (A. Baroni *et al*, 2012).

Lapisan epidermis terdiri atas :

- Lapisan *basal* atau *stratum germinativum*. Lapisan *basal* merupakan lapisan epidermis paling bawah dan terbatas dengan dermis. Dalam lapisan basal terdapat melanosit. Melanosit adalah sel dendritik yang membentuk melanin. Melanin berfungsi melindungi kulit terhadap sinar matahari.
- Lapisan *malphigi* atau *stratum spinosum*. Lapisan *malphigi* atau disebut juga *prickle cell layer* (lapisan akanta) merupakan lapisan epidermis yang paling kuat dan tebal. Terdiri dari beberapa lapis sel yang berbentuk polygonal yang besarnya berbeda-beda akibat adanya mitosis serta sel ini makin dekat ke permukaan makin gepeng bentuknya. Pada lapisan ini banyak mengandung glikogen.
- Lapisan *granular* atau *stratum granulosum* (lapisan keratohialin). Lapisan *granular* terdiri dari 2 atau 3 lapis sel gepeng, berisi butir-butir (granul) keratohialin yang basofilik. *Stratum granulosum* juga tampak jelas di telapak tangan dan kaki.
- Lapisan *lucidum* atau *stratum lucidum*. Lapisan *lucidum* terletak dibawah lapisan *korneum*. Terdiri dari sel gepeng tanpa inti dengan protoplasma yang berubah menjadi protein yang disebut eleidin.

- e. Lapisan tanduk atau *stratum korneum*. Lapisan tanduk merupakan lapisan terluar yang terdiri dari beberapa lapis sel-sel gepeng yang mati, tidak berinti, dan protoplasmanya telah berubah menjadi keratin. Pada permukaan lapisan ini sel-sel mati terus menerus mengelupas tanpa terlihat.

2.5.2 Dermis

Lapisan dermis adalah lapisan dibawah epidermis yang jauh lebih tebal dari pada epidermis. Terdiri dari lapisan *elastic* dan fibrosa padat dengan elemen-elemen selular dan folikel rambut. Secara garis besar dibagi menjadi dua bagian yakni :

- a. *Pars papillare*, yaitu bagian yang menonjol ke epidermis dan berisi ujung serabut saraf dan pembuluh darah.
- b. *Pars retikulaare*, yaitu bagian di bawahnya yang menonjol ke arah subkutan. Bagian ini terdiri atas serabut-serabut penunjang seperti serabut kolagen, elastin, dan retikulin. Lapisan ini mengandung pembuluh darah, saraf, rambut, kelenjar keringat, dan kelenjar sebacea.

2.5.3 Lapisan Subkutis

Lapisan ini merupakan lanjutan dermis, tidak ada garis tegas yang memisahkan dermis, subkutis. Terdiri dari jaringan ikat longgar berisi sel-sel lemak didalamnya. Sel-sel lemak merupakan sel bulat, besar dengan inti terdesak ke pinggir sitoplasma lemak yang bertambah. Jaringan subkutan yang mengandung saraf, pembuluh darah dan limfe, kantung rambut, dan di lapisan atas jaringan subkutan terdapat kelenjar keringat. Fungsi jaringan subkutan adalah penyekat panas, bantalan terhadap trauma, dan tempat penumpukan energi.

2.5.4 Fungsi Kulit

Kulit mempunyai fungsi bermacam-macam untuk menyesuaikan dengan lingkungan. Adapun fungsi utama kulit adalah (Djuanda, 2007) :

- a. Fungsi proteksi
Kulit menjaga bagian tubuh terhadap gangguan fisik atau mekanik (tarikan, gesekan, dan tekanan), gangguan kimia (zat-zat kimia yang

iritasi), dan gangguan bersifat panas (radiasi, sinar ultraviolet), dan gangguan infeksi luar.

b. Fungsi absorpsi

Kulit yang sehat tidak mudah menyerap air, larutan dan benda padat tetapi cairan yang mudah menguap lebih mudah diserap, begitupun yang larut lemak. Permeabilitas kulit terhadap O_2 , CO_2 , dan uap air memungkinkan kulit ikut mengambil bagian pada fungsi respirasi. Kemampuan absorpsi kulit dipengaruhi oleh tebal tipisnya kulit, hidrasi, kelembaban, metabolisme dan jenis vehikulum.

c. Fungsi ekskresi

Kelenjar kulit mengeluarkan zat-zat yang tidak berguna lagi atau sisa metabolisme dalam tubuh berupa NaCl, urea, asam urat, dan ammonia.

d. Fungsi persepsi

Kulit mengandung ujung-ujung saraf sensorik di dermis dan subkutis sehingga kulit mampu mengenali rangsangan yang diberikan. Rangsangan panas diperankan oleh badan ruffini di dermis dan subkutis, rangsangan dingin diperankan oleh badan Krause yang terletak di dermis, rangsangan rabaan diperankan oleh badan meissner yang terletak di papilla dermis, dan rangsangan tekanan diperankan oleh badan paccini di epidermis.

e. Fungsi pengaturan suhu tubuh (termoregulasi)

Kulit melakukan fungsi ini dengan cara mengekskresikan keringat dan mengerutkan (otot berkonstraksi) pembuluh darah kulit. Di waktu suhu dingin, peredaran darah di kulit berkurang guna mempertahankan suhu badan. Pada waktu suhu panas, peredaran darah di kulit meningkat sehingga suhu tubuh dapat dijaga tidak terlalu panas.

f. Fungsi pembentukan pigmen.

Sel pembentuk pigmen (melanosit) terletak di lapisan basal dan sel ini berasal dari saraf. Jumlah melanosit dan jumlah serta besarnya butiran pigmen (melanosomes) menentukan warna kulit ras maupun individu.

g. Fungsi kreatinisasi

Fungsi ini memberi perlindungan kulit terhadap infeksi secara mekanis fisiologik.

h. Fungsi pembentukan atau sintesis vitamin D

2.6 Tinjauan Tentang Krim

Krim merupakan bentuk sediaan semisolid yang mengandung satu atau lebih obat yang terlarut dan terdispersi dalam basis krim. Pada umumnya krim berbentuk semisolid dan lembut. Menyebarkan dalam suatu formulasi sebagai air dalam minyak maupun minyak dalam air (Ueda C.T *et al.*, 2009).

Krim adalah bentuk sediaan setengah padat mengandung satu atau lebih bahan obat terlarut atau terdispersi dalam bahan dasar yang sesuai. Istilah ini secara tradisional telah digunakan untuk sediaan setengah padat yang mempunyai konsistensi relative cair diformulasi sebagai emulsi air dalam minyak atau minyak dalam air. Sekarang ini batas tersebut lebih diarahkan untuk produk yang terdiri dari emulsi minyak dalam air atau disperse mikrokristal asam-asam lemak atau alkohol berantai panjang dalam air, yang dapat dicuci dengan air atau lebih ditujukan untuk penggunaan kosmetika dan estetika. Krim dapat digunakan untuk pemberian obat melalui vaginal (Dirjen POM, 2014).

Krim merupakan bentuk sediaan yang paling banyak digunakan untuk pemakaian eksternal (sediaan topikal) karena sediaan ini memiliki kelebihan yaitu (Widyastuti, 2011) :

- a. Tidak memberi kesan lengket di kulit.
- b. Pemakaian nyaman, mudah menyebar pada permukaan kulit dan mudah dioleskan.
- c. Tidak mengiritasi kulit.
- d. Memberi efek dingin.
- e. Mudah tercucikan dengan air, sehingga mudah dihilangkan dari tempat pemakaian.

Berdasarkan tipe emulsi, krim dibedakan menjadi dua yaitu (Widyastuti, 2011)

- a. Basis krim tipe minyak dalam air (o/w)

Basis krim tipe ini fase luarnya adalah air dan fase minyak sebagai fase dalam yang terdispersi dalam fase air dengan bantuan suatu emulgator. Krim ini paling banyak digunakan karena memiliki beberapa keuntungan antara lain :

1. Dapat memberikan efek obat yang lebih cepat dari pada dasar salep minyak.
2. Pada penggunaan tidak tampak atau tidak berbekas.
3. Dapat diencerkan oleh air.
4. Mudah dicucikan oleh air.
5. Basis krim tipe air dalam minyak (w/o)

Basis krim tipe ini terdiri dari minyak sebagai fase luar, sedangkan air sebagai fase dalam, fase air terdispersi dalam fase minyak dengan bantuan suatu emulgator. Basis krim ini lebih mudah terdispersi, dapat memberi efek oklusif dan hangat pada kulit meskipun sedikit, karena setelah fase air menguap pada kulit tertinggal suatu lapisan film dari lemak, dapat memberikan efek kerja obat yang lebih lama karena dapat lebih lama tinggal di kulit dan tidak cepat mengering.

2.5.1 *Vanishing Cream*

Vanishing cream adalah basis yang dapat dicuci dengan air yaitu emulsi minyak dalam air. Diberi istilah demikian, karena waktu krim digunakan dan digosokkan pada kulit, hanya sedikit atau tak terlihat. Hilangnya krim ini dari kulit dipermudah oleh emulsi minyak dalam air yang terkandung didalamnya. Basis yang dapat dicuci dengan air akan membentuk suatu lapisan tipis yang semipermeabel setelah air menguap pada tempat yang digunakan (Widyastuti, 2011).

2.6.2 Humektan

Humektan digunakan untuk meminimalkan kehilangan air dari sediaan semi padat, mencegah pengeringan dan menambah penerimaan keseluruhan produk dengan meningkatkan kualitas dan konsistensi umum. Senyawa yang telah digunakan sebagai humektan dalam formulasi krim termasuk gliserol, propilen glikol dan sorbitol (Widyastuti, 2011).

Humektan akan mengikat air pada sediaan sehingga air tidak menguap, kelembaban terjaga dan sediaan tetap memiliki tekstur yang baik. Humektan juga dapat berfungsi memperbaiki permeabilitas kulit melalui mekanisme *sponge effect*, sehingga dapat meningkatkan penetrasi bahan obat. Contoh humektan salah satunya yaitu gliserin.

2.6.3 Formulasi Basis

Pada penelitian ini menggunakan basis *vanishing cream* yang digunakan dalam formulasi sediaan krim antijamur ketokonazol yang dimodifikasi dengan basis VCO.

Adapun beberapa referensi formulasi yang mendukung

1. Komposisi basis *vanishing cream* dari Moh. Anief, 2013 :

R/ Acidi Stearinici	15,0
Cera Albi	2
Vaselini Albi	8
Triethanolamini	1,5
Propilene glycoli	8,0
Aq.dest.	65.5
S.Vanishing cream	base

2. Komposisi formula krim VCO (Pudyastuti Beti *et al*, 2015)

VCO (g)	300
Asam stearat (g)	150
Xanthan gum (g)	37,5
Metil paraben (g)	3,75
Propel paraben (g)	2,25
Akuades ad (g)	1500

3. Formula krim ketokonazol (Niazi K. Sarfaraz., 2004)

Ketokonazole micronized	2.00 g
Propylene glycol	20.00 g
Stearyl alcohol	8.00 g
Cetyl alcohol	2.00 g
Span 60	2.00 g

Tween 60	1.50 g
Isopropyl myristate	1.00 g
Sodium sulfite anhydrous	0.20 g
Tween 80	0.10 g
Water purified	ad 100 gram

2.6.4 Komposisi Penyusun Krim Ketokonazol

1. Ketokonazol (Dirjen POM 2014)

Nama kimia : cis-1-Asetil-4-((2-(2,4-diklorofenil)-2-(imidazol-1-ilmetil)-1,3 dioksolan-4-il) metoksifenil) piperazina (65277-42-1) $C_{26}H_{28}Cl_2N_4O_4$

Ketokonazol mengandung tidak kurang dari 98,0 % dan tidak lebih dari 102,0 % , dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.

BM : 531, 44

Identifikasi : spectrum serapan inframerah zat yang telah dikeringkan dan didispersikan dalam kalium bromide p, menunjukkan maksimum hanya pada panjang gelombang yang sama seperti pada ketokonazol BPFI
Topikal krim : mengobati *tinea corporis*, *tinea cruris*, *tinea versicolor*, *cutaneous candidiasis*, *seborrheic dermatitis*.

Dosis dewasa : topikal : infeksi tinea diaplikasikan dua kali dalam sehari selama 4 minggu sampai mencapai efek terapi. (Drug Information Handbook 17th Edition)

Wadah dan penyimpanan : dalam wadah tertutup rapat baik, krim disimpan pada suhu $< 25^{\circ}C$ ($< 77^{\circ}F$).

2. Paraffin liquidum (Rowe *et al*, 2009)

Sinonim : paraffin durum, paraffin solidum, paraffin wax

Berat molekul : 400-1400

Pemerian : paraffin berbau, berwarna, bentuk putih. Secara mikroskopis terdiri dari campuran bahan mikrokristal.

Stabilitas : paraffin stabil, meskipun mencair, dan membeku. Paraffin harus disimpan pada temperature tidak melampaui $40^{\circ}C$, dalam wadah tertutup yang baik.

3. Sodium metabisulfit (Rowe *et al*, 2009)

Sinonim : disodium disulfit, disodium pirosulfit, *disulfurous acid*, disodium salt, natrii disulfis, natrii metabisulfits, sodium acid sulfite.

Berat molekul : 190,1

Pemerian : sodium metabisulfite berwarna, kristal prisma, atau putih-kristal berwarna putih krem, serbuk berbau sulfur dioxide dan asam, kristal sodium metabisulfit dari air dingin yang mengandung 7 molekul air hidrat.

Stabilitas : terpapar dengan udara dan kelembaban, sodium metabisulfit, dengan pelan teroksidasi menjadi sodium sulfat dengan disintegrasinya Kristal-kristal, penambahan asam kuat melepaskan padatan sulfur dioksida.

Dalam air, sodium metabisulfit dengan segera dikonversi menjadi ion sodium (Na^+) dan ion bisulfate (HSO_3^-), kelarutan sodium metabisulfit dalam larutan membusuk di udara, khususnya jika dipanaskan. Larutan disterilisasi dengan autoklaf diisi dan biasanya mengandung udara diganti dengan inert gas, seperti nitrogen, penambahan dextrose menjadi larutan sodium metabisulfit terjadi penurunan stabilitas metabisulfit. Bagian terbesar dari bahan harus disimpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung dari cahaya, dingin, dan tempat yang kering.

4. Asam stearat (Rowe *et al*, 2009)

Sinonim : *acidum stearicum*, *cetylacetic acid*, *crodacid*, *cristal G*, *cristal S*, *dervacid*, E570, *edenor*, *emorsol*, *extra AS*, *extra P*, *extra S*, *extra ST*, *1-heptadecanecarboxylic acid*, *hystrene*, *industrene*, *kortacid 1895*, *pearl steric*, *prosterene*, *stereophonic acid*, *tegostearic*

Berat molekul : 284.47

Struktur kimia : *ortadecanoic acid* ($\text{C}_{18}\text{H}_{36}\text{O}_2$)

Pemerian : asam stearat keras, putih atau berwarna kuning lemah, agak mengkilat berbentuk kristal padat, atau putih atau serbuk berwarna putih kekuningan. Sedikit berbau.

Stabilitas : asam stearat merupakan bahan yang stabil, bahan yang banyak harus disimpan di wadah yang tertutup baik dan terlindung dari dingin, dan tempat kering.

5. TEA atau Triethanolamine (Rowe *et al*, 2009)

Sinonim : TEA, Tealan, triethylolamine, trihydroxytriethylamine, tris (hydroxyethyl)amine, trolaminum.

Berat molekul : 149.19

Struktur kimia : 2,2',2''-Nitrilotriethanol

Pemerian : triethanolamine adalah bening, berbau, berwarna kuning dalam cairan kental, sedikit berbau amoniak.

Stabilitas : triethanolamine terpapar pada udara dan cahaya, 85 % triethanolamine disimpan dibawah suhu 15⁰C, homogenitas dapat disimpan oleh pemanasan dan mencampurkan sebelum digunakan. Triethanolamine disimpan dalam kedap cahaya yang terlindung dari cahaya, di tempat dingin dan tempat yang kering.

6. Propilen glikol (Rowe *et al*, 2009)

Sinonim : 1,2-Dihydroxypropane, E1520, 2-hydroxypropanol, methyl ethylene glycol, methyl glycol, propane- 1,2-diol, propylenglycolum.

Berat molekul : 76.09

Struktur kimia : 1,2-propanediol

Pemerian : propilen glikol encer, berwarna, kental, berbau dalam bentuk cair, manis, sedikit berasa tajam seperti gliserin.

Stabilitas : pada suhu dingin, propilen glikol stabil dalam wadah tertutup baik, tetapi pada suhu tinggi teroksidasi menjadi propionaldehyde, asam laktat, asam piruvat, asam asetat. Propilen glikol adalah bahan kimia yang stabil ketika dicampur dengan etanol 95 %, gliserin, atau air, larutan sebagai pelarut harus disterilkan dengan autoklav.

7. Nipasol/ propylparaben (Rowe *et al*, 2009)

Sinonim : aseptoform p, 4-hydroxybenzoic acid propyl ester, Nipasol M, propagin, propyl aseptoforms, propyl butex, propyl chemosept, propylis parahydroxybenzoas, propyl p-hydroxybenzoate, propyl parasept.

Berat molekul : 180.20

Struktur kimia : propyl 4-hydroxybenzoate

Pemerian : propilparaben berwarna putih, benbentuk kristalin, dan serbuk,

Stabilitas : propel paraben dalam bentuk larutan dalam PH 3-6 dapat disterilisasi dengan autoklaf tanpa dekomposisi, pada PH 3-6, pelarut stabil (kurang lebih 10 % atau lebih terdekomposisi) selama 4 tahun dalam suhu ruang, ketika larutan dalam PH 8 secara cepat terhidrolisis (10 % atau lebih setelah disimpan pada suhu ruang)

8. Nipagin / methylparaben (Rowe *et al*, 2009)

Sinonim : aseptoform, 4-hydroxybenzoic acid, methyl ester, metagin, methylis parahydroxybenzoas, methyl p-hydroxybenzoate, methyl parasept, nipagin M.

Berat molekul : 152.15

Nama kimia : methyl-4-hydroxybenzoate

Pemerian : methyl paraben berwarna Kristal, atau Kristal putih berbentuk serbuk , berbau, sedikit berasa.

Stabilitas : methilparaben merupakan larutan encer pada PH 3-6 yang disterilisasi menggunakan autoklav dalam suhu 120⁰C selama 20 menit, tanpa dekomposisi. Larutan encer dalam PH 3-6 adalah stabil (kurang lebih 10 % terdekomposisi) selama 4 tahun dalam suhu ruang, ketika larutan encer dalam PH 8 atau diatasnya secara cepat terhidrolisis (10 % lebih setelah 60 hari disimpan pada suhu ruang).

9. Gliserin (Rowe *et al*, 2009)

Sinonim : glycerol, glycerine, glycerolum, glycon, 1,2,3-propanetriol, trihydroxypropane glycerol

Berat molekul :29.09

Nama kimia : propane-1,2,3-triol

Pemerian : glycerin merupakan larutan yang encer, berbau, kental, cairan higroskopis, rasa manis, kira-kira dalam waktu 0.6 manis seperti sukrosa.

Stabilitas : glycerin adalah higroskopis, glycerin murni tidak cenderung mengoksidasi atmosphere dibawah penyimpanan, tetapi

mendekomposisi diatas pemanasan. Campuran glycerin dengan air, etanol 95 %, dan propilen glikol larut didalamnya.

10. Aquades (Rowe *et al*, 2009)

Sinonim : aqua, aqua purificata, hydrogen oxide

Berat molekul : 18.02

Struktur kimia : H₂O

Pemerian : air digunakan untuk minum, air pada industri farmasi yang digunakan adalah air murni, air steril, air steril untuk injeksi, air steril untuk irigasi, air steril untuk inhalasi, air merupakan cairan yang encer, tidak berwarna, tidak berbau rasa cairan.

Stabilitas : air secara kimia stabil. Dalam system air harus terlindungi dari kontaminasi mikroorganisme, atau pertumbuhan mikroba.

11. Vaseline album (Dirjen POM, 1995)

Sinonim : vaselin putih

Vaseline putih adalah campuran yang dimurnikan dari hidrokarbon setengah padat, diperoleh dari minyak bumi dan keseluruhan atau hampir keseluruhan dihilangkan warnanya. Dapat mengandung stabilisator yang sesuai.

Pemerian : putih atau kekuningan pucat, massa berminyak transparan dalam lapisan tipis setelah didinginkan pada suhu 0⁰.

Kelarutan : tidak larut dalam air, sukar larut dalam etanol dingin atau panas dan dalam etanol mutlak dingin, mudah larut dalam benzene, dalam karbon disulfide, dalam kloroform, larut dalam heksena, dan dalam sebagian besar minyak lemak dan minyak atsiri.

12. Cera Alba (Rowe *et al*, 2009)

Sinonim : *wax white, white Beeswax, Bleached wax.*

Nama kimia : cera alba

Fungsi : *controlled release agent, stabilizing agent, stiffening agent*

Aplikasi di formulasi atau teknologi : cera alba digunakan dalam meningkatkan konsistensi krim atau ointment, dan menstabilkan emulsi air

dalam minyak. Cera alba juga digunakan untuk melapisis tablet salut dalam tablet sustained release.

Deskripsi : cera alba tidak beras atau tawar, putih, sedikit berwarna kuning, bau. Seperti *yellow wax*

Inkompatibilitas : inkompatibilitas dengan agen yang mengoksidasi

Keamanan : cera alba digunakan dalam topikal dan formulasi oral

Titik lebur : $61-65^{\circ}\text{C}$

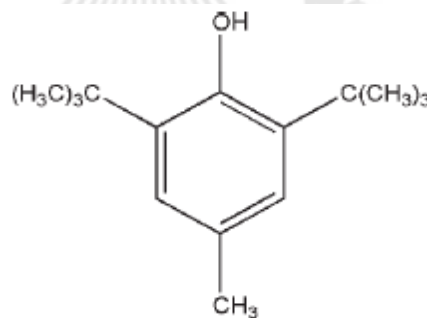
Kelarutan : larut dalam kloroform, eter, minyak, minyak menguap dan karbon disulfida hangat, sangat larut dalam etanol (95%)

Stabilitas dan penyimpanan : cera alba dipanaskan di atas 150°C , terjadi esterifikasi dan tingginya titik lebur. Cera alba stabil ketika disimpan dalam wadah tertutup baik, dan terlindung dalam cahaya.

13. BHA (Rowe *et al*, 2009)

Sinonim = butylhydroxytoluena, butylhydroxytoluenum, dibutylatedhydroxytoluena, impruvol, tenox BHT.

Nama kimia = 2,6-Di-tert-butyl-4-methylphenol



Struktur kimia =

Fungsi = antioksidan

Kelarutan = praktis tidak larut dalam air, gliserin, propilen glikol, larut pada alkali hidroksida dan larut dalam aqua mineral asam, bebas larut dalam aseton, benzene, etanol (95%), eter, methanol, toluene, campuran minyak, minyak mineral dan lebih larut dari pada BHA didalam minyak makanan dan lemak.

Titik lebur = 265°C

Titik leleh = 70°C

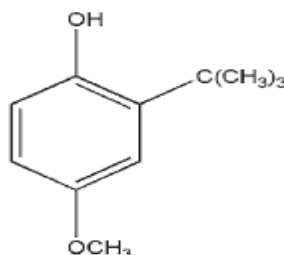
Inkompatibilitas = buthylated hydroxytoluena adalah fenol dan mengalami reaksi karakteristik dari fenolik. Inkompatibilitas dengan agen oksidator kuat seperti peroksida dan permanganas. Kontak dengan agen pengoksidasi kemungkinan dapat terjadi pembakaran. Garam besi menyebabkan perubahan warna dengan kehilangan aktivitas sebagai antioksidan. Pemanasan dengan katalisis jumlah asam menyebabkan dekomposisi cepat dengan pelepasan gas isobutan yang mudah terbakar.

Penyimpanan = pemaparan terhadap cahaya, lembab dan panas menyebabkan perubahan warna and hilangnya aktivitas. BHT harus disimpan pada tempat yang tertutup baik, terlindung dari cahaya, pada tempat dingin dan tempat kering.

14. BHA (Rowe *et al*, 2009)

Sinonim = tert-butyl-4-methoxyphenol, butylhydroxyanisolum, 1,1-dimethylethyl-4-methoxyphenol, E320, nipanox BHA, nipantiox 1-F, tenox BHA.

Nama kimia = 2-tert-butyl-4-methoxyphenol



Struktur kimia =

Fungsi = antioksidan

Kelarutan = praktis tidak larut, larut dalam methanol, bebas larut lebih dari $\geq 50\%$ aqua etanol, propilen glikol, kloroform, eter, heksan, minyak kacang, minyak kedelai, gliseril monooleat, dan lemak babi dan larut dalam alkali hidroksida.

Titik lebur = 264°C

Titik leleh = 47°C

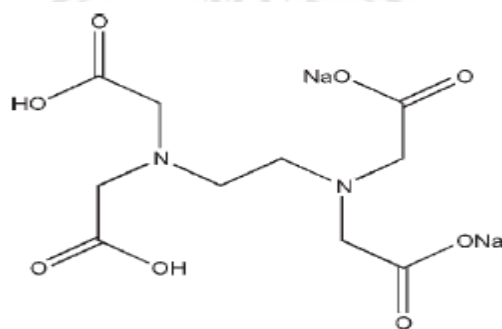
Inkompatibilitas = BHA adalah fenol, dan mengalami reaksi karakteristik fenol, inkompatibilitas dengan agen oksidasi dan garam ferri. Melacak jumlah logam dan pemaparan cahaya yang menyebabkan perubahan warna dan hilangnya aktivitas.

Penyimpanan = pemaparan cahaya menyebabkan perubahan warna dan hilangnya aktivitas. BHA harus disimpan dalam tempat tertutup baik, terlindung dari cahaya, pada tempat dingin dan tempat yang kering.

15. Na EDTA (Rowe *et al*, 2009)

Sinonim = Dinatrii edetas, disodium EDTA, disodium ethylenediaminetetra acetate, edathamil disodium, edentate disodium, edetic acid, disodium salt.

Nama kimia = ethylenediaminetetraacetic acid, disodium salt, disodium ethylenediaminetetraacetate dehydrate.



Struktur kimia =

Fungsi = *chelating agent*

Kelarutan = praktis tidak larut dalam kloroform dan eter, agak sedikit larut dalam etanol (95%), 1 bagian larut dalam 11 bagian air

Titik lebur = 0,14°C (1% b/v pada pelarut aqua)

Titik leleh = 252 °C

Inkompatibilitas = disodium edetat menunjukkan lemah dalam asampemindahan carbon dioksida dari karbonat dan bereaksi dengan metal menjadi hydrogen. Inkompatibilitas dengan agen pengoksidasi yang kuat, basis yang kuat, ion metal, dan metal logam campuran.

Penyimpanan dan stabilitas = garam edetat lebih stabil dari pada asam edetat meskipun disodium edetat dihidrat kehilangan air atau kristalisasi ketika pemanasan dengan 120°C. Pelarut aqua atau disodium edetat kemungkinan disterilisasi dengan autoklaf dan harus disimpan di wadah kotak yang bebas dari alkali.